Aus der Universitäts-Frauenklinik
Tübingen
Direktor: Prof. Dr. H. Roemer

Über die Wirkung zentraler Stimulantien auf endokrine Funktionen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christa Jungnitsch
Hamburg
1962

7237

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549608_0018

Aus der Universitäts - Frauenklinik
Tübingen
Direktor: Prof.Dr.H.Roemer

Über die Wirkung zentraler Stimulantien auf endokrine Funktionen.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christa Jungnitsch
Hamburg
1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Dekan: Professor Dr. E. Tonutti

Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

Inhaltsübersicht

Problemstellung
Eigene Untersuchungen
Diskussion
Zusammenfassung
Literaturübersicht

Über die Wirkung zentraler Stimulantien auf endokrine Funktionen.

Eine wesentliche Rolle in der vegetativen Steuerung des Organismus spielt das endokrine System, bei dem man einen peripheren und zentralen Anteil unterscheidet, die beide eng miteinander verknüpft sind durch sich gegenseitig beeinflussende Regulationsmechanismen.

I. Auf der einen Seite stehen die peripheren inkretorischen Drüsen; zwischen ihnen bestehen Beziehungen, z.B. zwischen Nebennierenrinde und Gonaden und zwischen NNR und Schilddrüse (34). Über welchen Weg diese gegenseitige Einflussnahme vor sich geht, ist noch nicht sicher erwiesen, möglicherweise auf dem Weg über die Hypophyse, nach dem Mechanismus, den Selye als Shift und Tonutti als Sekretionsumstellung bezeichnen.

II. Ihnen übergeordnet ist das System Hypothalamus-Hypophyse. Die Einflussnahme der Hypophyse auf die peripheren Drüsen ist bekannt. Die glandotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens gelangen auf dem Blutwege zu den Erfolgsdrüsen und bewirken eine Stimulierung, die sich in entsprechender Produktion der Erfolgsdrüsenhormone zeigt. Umgekehrt ist der HVL vom Ausmass der Produktion der peripheren Drüsen und vom Hormonbedarf der Gewebe abhängig. Diese Rückwirkung geht auf humoralem Wege vor sich, indem der Blutspiegel der Hormone auf die Sekretion der Hypophyse einwirkt.

Durch das hypothalamisch-hypophysäre System besteht eine Einflussnahme von übergeordneten, vegetativen Zentren auf das Endokrinium.

Ganz sicher bestehen nervöse Verbindungen zwischen Hypothalamus und Hypophysenhinterlappen.
Für einen direkten nervalen Weg vom Zwischenhirn zum

Hypophysenvorderlappen dagegen gibt es keine beweiskräftigen Ergebnisse. Mit grösserer Wahrscheinlichkeit ist der humorale oder neurohumorale Weg anzunehmen.

Bei der Untersuchung der Gefässversorgung der Hypophyse wurde von Popa und Fielding ein Portalvenensystem gefunden, das nach Wislocki und King eine Verbindung zwischen Hypophysenstiel und Adenohypophyse darstellt (41). Es ist wahrscheinlich ein Glied in der funktionellen Verkettung mit dem Hypothalamus.

So könnte nach Harris und Green auf neurovaskulärem Wege ein Einfluss auf den Vorderlappen ausgeübt werden (13). Spatz gibt für den Kontakt zwischen Diencephalon und Hypophyse den Tractus tubero-hypophyseus an, der zu den Portalgefässen heranführt (31), Bargmann vertritt die Ansicht, dass der Hypothalamus mit den Portalgefässen verbunden ist und so auf die Hypophyse einwirkt (2,3). Dabei entsteht die Frage nach der Art des Wirkstoffs. Von manchen Seiten wird eine adrenergische Substanz als Mittler angenommen, jedoch wahrscheinlich kommt dem Adrenalin nur eine untergeordnete Rolle zu (20).

Dagegen führten Versuche in vitro und an Tieren zu der Vorstellung, dass es sich dabei um einen spezifischen, hypothalamischen Wirkstoff handelt (12,30). Andere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Einflussnahme des Zwischenhirns auf den HVL über die neurohypophysären Hormone, Vasopressin und Oxytocin, erfolgt, die auf dem Wege zum HHL auf die Adenohypophyse einwirken (23). Wahrscheinlich gibt es aber nicht nur einen Weg vom Hypothalamus zur Hypophyse (35).

Auf dem Wege über den Hypothalamus können Impulse vom Grosshirn eingeschaltet werden (20). Die Rinde und hauptsächlich die des Frontalhirns - eine genaue Lokali-

sation ist nicht möglich - steht in beiden Richtungen mit dem Hypothalamus in Verbindung (11,27).

So sind bei Störungen im Endokrinium verschiedene Lokalisationen der Ursachen denkbar. Die Störung kann

1) auf einer mangelnden Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane beruhen;
2) in der Erfolgsdrüse selbst liegen, z.B. bei einer mangelnden Zufuhr notwendiger Substanzen für den Aufbau der Hormone, bei einer Fermentstörung in den peripheren Drüsen, bei anatomischen Schädigungen;
3) oder in der Hypophyse, z.B. bei Entwicklungsstörungen, beim Sheehan-Syndrom;
4) oder im Hypothalamus, z.B. bei Tumoren, nach Entzündungen
5) oder von der Hirnrinde ausgehen.

Daraus ergeben sich nun entsprechend verschiedene Möglichkeiten des therapeutischen Eingreifens in dieses System. Mit diesen Möglichkeiten hat man sich in der Gynäkologie bei den Ausfallserscheinungen, die auf fehlender oder unzureichender Hormonproduktion der Ovarien beruhen, zu befassen.

Liegt ein Versagen der Erfolgsdrüse vor, dann nützt nur eine Substitution mit dem entsprechenden peripheren Hormon.

Die klinische Erfahrung läßt vermuten, daß die Ausfallserscheinungen sehr häufig zentral bedingt sein können, und das Bestreben wird dann dahin gehen, an dem verantwortlichen, übergeordneten Zentrum anzugreifen. Dazu sind verschiedene Therapiemöglichkeiten zu berücksichtigen. Neben einer Substitutionstherapie mit den fehlenden, glandotropen Hormonen stehen die Versuche, die Hypophyse selbst wieder zu eigener, ausreichender Produktion anzuregen.

A. Auf Grund vieler Untersuchungen kennt man Möglichkeiten zur Hypophysenstimulation mit peripheren Hormonen. So wirkt offenbar eine kurzdauernde Östrogenzufuhr anregend auf die ICSH-Bildung durch den Umschalteffekt (Hohlweg) im Vorderlappen (16).

Dagegen entsteht durch eine höhere und länger dauernde Zufuhr eines peripheren Hormons, z.B. Östrogen, eine Bremsung auf dem zugehörigen glandotropen Sektor der Hypophyse (Bremseffekt von Hohlweg und Dohrn). Nach Beendigung der Injektionen beobachteten verschiedene Autoren eine erhöhte Leistung, die Hohlweg als Desensibilisierungs-Effekt bezeichnet (6).

Als weiteres Beispiel sei die Kaufmann-Kur erwähnt, bei der man von der Annahme ausgeht, daß durch cyclusgerechte Zufuhr peripherer Hormone und deren Rückwirkung auf die Hypophyse die normale Regulation wieder in Gang kommt (18).

B. Hypophysenimplantation und Frisch- bzw. Trockenzell-Therapie bedeuten einen weiteren Versuch der Behandlung von Drüsenunterfunktionszuständen. Zum Teil werden bei Hypophyseninsuffizienz gute Erfolge angegeben, wie auch bei primären Schäden der NNR, Testes und Ovar. Kuhn und Knüchel haben zum Beweis, daß es sich hierbei nicht um eine Substitution handelt, die 17-Ketosteroidausscheidung geprüft und dabei festgestellt, daß sie über längere Zeit erhöht war (19). Der Wirkungsmechanismus der Implantation und Zellulartherapie ist noch nicht geklärt und von verschiedenen Seiten wird ihr Erfolg angezweifelt (14).

C. Zu den Stimulierungsversuchen physikalischer Art gehören Diathermie, Kurzwellendurchflutung (24), und Röntgenreizbestrahlung (25), die jedoch bisher auch nicht zu ausreichenden Erfolgen geführt haben.

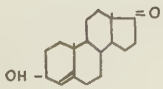
Weiterhin gibt es Versuche zur Beeinflussung des endokrinen Systems auf dem Wege über den Hypothalamus. Dazu gehören die Beobachtungen, daß bei Erzeugung einer Acidose NNR- und Keimdrüsenfunktion zunehmen (9,10) und eine Injektion von hypertonischen Lösungen zu einer vermehrten Adiuretin- und ACTH-Ausschüttung führt (26).

Wahrscheinlich ebenfalls auf dem Wege über das Zwischenhirn wirkt die kurzdauernde Stimulierung durch unspezifische Reizkörper wie Pyrexal, Omnadin und Pyrifer, die eine Stress-Situation hervorrufen.

Problemstellung

Neuerdings sind Stoffe bekannt geworden, die einerseits einen Einfluß auf vegetative Funktionen haben und von denen andererseits eine stimulierende Wirkung auf die Hirnrinde bekannt ist. Die Annahme ist naheliegend, daß solche Pharmaka sich zur Beeinflussung der Hypophysenfunktion auf dem Wege über den Hypothalamus eignen könnten. Tatsächlich sind solche zentralen Stimulantien wie z.B. Preludin zur Behandlung von endokrinen Regulationsstörungen benutzt worden. Die Erfolge waren jedoch sehr schwer zu beurteilen und nicht eindeutig. Deshalb wollten wir versuchen, an Hand von Experimenten objektive Ergebnisse zu erhalten, ob eine nachweisbare Wirkung dieser Pharmaka auf das Endokrinium vorhanden ist. Dabei gingen wir von der Vorstellung aus, daß sich eine Stimulierung der Hypophyse möglicherweise in einem Anstieg der ACTH-Produktion zeigt. Die Bildung eines glandotropen Hormons läßt sich indirekt durch seine Einwirkung auf die Erfolgsdrüse prüfen, in unserem Falle die NNR. Als Maß für die Leistung der NNR bestimmten wir das Dehydroepiandrosteron (DHA) im Urin.

△ 5-androsten-3(β)ol-17-on



Das ist ein neutrales 17-Ketosteroid, das als Stoffwechselprodukt aus der NNR stammt und sich daher gut zur Kontrolle ihrer Funktion eignet.

Wir wählten das Verfahren von Allen, das durch Weissbecker verbessert wurde. Es ist spezifisch für das DHA. In anderen Arbeiten (22) ist die Methode bereits ausführlich beschrieben worden, so daß wir nicht näher auf sie einzugehen brauchen. Sie erwies sich als durchaus geeignet, um eine zunehmende ACTH-Wirkung nachzuweisen (22).

Das DHA findet sich regelmäßig bei Mann und Frau im Urin. Bei seiner Bestimmung kann man tägliche Schwankungen feststellen, bei der Frau wird die DHA-Ausscheidung zusätzlich vom Ovarialcyclus beeinflußt (38). Daher lassen sich bei ihr schlechter vergleichbare Werte aufstellen, so daß wir es für zweckmässiger hielten, für unsere Versuche männliche Personen auszuwählen.

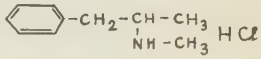
Wir haben unsere Untersuchungen an 36 Personen durchgeführt, zwei Gruppen zu sechs bzw. vier Personen wurden mit Pervitin getestet, je eine Gruppe zu sechs mit Preludin und Ritalin, eine mit vier Personen mit Esberitox und eine zu zehn mit Glucose. Dabei wurden zwei Ausgangswerte von jeder Person bestimmt, das heißt, die DHA-Ausscheidung im Urin wurde an zwei Tagen vor dem eigentlichen Versuch gemessen. Dabei sollten die Werte ungefähr gleich sein. Die jeweilig zu erprobende Substanz wurde am Vormittag des dritten Tages gegeben. In einigen Fällen wurde die Ausscheidung am vierten Tag - also nach dem Versuch - kontrolliert. Das ist nicht unbedingt notwendig, da aus anderen Arbeiten bekannt ist, daß eine erfolgreiche Stimulierung sich am gleichen Tage zeigt und am nächsten der Ausgangswert ungefähr wieder erreicht ist.

Eigene Untersuchungen

Zunächst haben wir eine Versuchsreihe mit einem Weckamin

durchgeführt. Die Weckamine, Pervitin und Benzedrin, zeichnen sich durch eine starke zentralerregende Wirkung und durch ihren Einfluß auf das vegetative System im Sinne eines sympathico-mimetischen Effektes aus.

Wir benützten für unsere erste Versuchsreihe das Pervitin 1-Phenyl-2-methylaminopropanhydrochlorid



chemisch verwandt mit den Ephedrinkörpern und von ungefähr doppelt so starker Wirksamkeit wie das Benzedrin.

Bei sechs Personen wurde die DHA-Ausscheidung nach 2 Tabletten Pervitin, das entspricht 6 mg, kontrolliert. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Nur in einem Fall, bei H., fanden wir eine Erhöhung der DHA-Ausscheidung gegenüber den Kontrollwerten, die jedoch nur knapp außerhalb des einfachen mittleren Fehlers liegt. Bei allen anderen bewegt sich der Wert innerhalb der mittleren Fehlerbreite.

VP	1.Tag	2.Tag	Mittelwert	3.Tag Pervitin	4.Tag	Abweichung v.Mittelwert in σ
H	828 γ	765 γ	796 γ	856 γ	589 γ	+ 1
B	171 γ	528 γ	349 γ	4o9 γ		Ø
S	2ooo γ	3241 γ	2621 γ	181o γ		- 1
X	457 γ	424 γ	441 γ	42o γ		Ø
R	1516 γ	728 γ	1122 γ	1237 γ		Ø
K	763 γ	141o γ	1o87 γ	977 γ		Ø

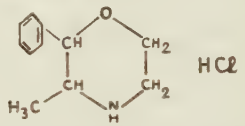
Daraufhin stellten wir uns die Frage, ob diese Dosierung eventuell nicht ausreichend gewesen sei und schlossen noch 4 Versuche an mit Injektion von einer Ampulle Pervitin i.m., das sind 15 mg.

VP	1.Tag	2.Tag	Mittelwert	3.Tag Pervit.	Abweichung v.Mittelwert in σ
K	486 γ	486 γ	486 γ	566 γ	> + 3
M	1277 γ	2166 γ	1721 γ	591 γ	- 1
R	973 γ	1730 γ	1352 γ	1872 γ	> + 1
X	1578 γ			1988 γ	

Hier fanden wir zwar bei drei Personen eine Erhöhung der Ausscheidung. Sie ist jedoch in jedem Fall wenig eindrucksvoll, so daß sie statistisch nicht auswertbar ist.

An weiteren sechs Personen wurde in gleicher Weise Preludin erprobt,

2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-
1,4-oxazinhydrochlorid



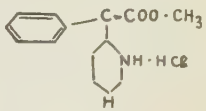
ein chemisch anders geartetes Mittel, für dessen Wirkungsweise aber offenbar auch zentrale Angriffspunkte anzunehmen sind. Die Versuche wurden mit 2 Tabletten, das entspricht einer Dosierung von 50 mg, durchgeführt.

VP	1.Tag	2.Tag	Mittelwert	3.Tag Preludin	σ
F	504 γ	458 γ	481 γ	615 γ	> + 3
I	343 γ	354 γ	349 γ	180 γ	> - 3
R	3328 γ	1532 γ	2430 γ	3062 γ	Ø
D	556 γ	557 γ	556,5 γ	949 γ	> + 3
G	1064 γ	1570 γ	1317 γ	1269 γ	Ø
W	924 γ	2799 γ	1862 γ	1314 γ	Ø

Die Ergebnisse fielen ähnlich uneinheitlich aus wie bei

den vorhergegangenen Untersuchungen mit Pervitin. Nur in zwei Fällen, bei D. und F., fand sich eine stärkere Zunahme des DHA im Urin am 3. Tag. Bei den übrigen Personen lagen die Werte unter Preludin meist zwischen den beiden Vergleichswerten.

Ein neu entwickeltes, nach seinem Wirkungsmechanismus zwischen den Weckaminen und Coffein einzuordnendes Psychotonikum ist das Ritalin,



Hydrochlorid des ∝ - Phenyl-∝-piperidyl-essigsäuremethylesters

Wir haben dieses Mittel ebenfalls in sechs Versuchen in einer Dosierung von 2o mg in Form von 2 Tabletten ausprobiert.

VP	1.Tag	2.Tag	Mittelwert	3.Tag Rita-lin	G
P	1264 γ	1oo3 γ	1134 γ	667 γ	- 2
E	1o56 γ	177o γ	1413 γ	875 γ	- 1
G	72o γ	682 γ	7o1 γ	448 γ	>- 3
B	134o γ	1743 γ	1541 γ	972 γ	- 2
H	417 γ	19o γ	3o4 γ	437 γ	ø
S	427 γ	367 γ	397 γ	676 γ	>+ 3

Betrachtet man nun insgesamt die Ergebnisse mit diesen drei zentralen Stimulantien, so kann man sagen, daß sie keinen eindeutigen positiven Erfolg im Sinne einer Produktionssteigerung der NNR sehen lassen.

Da mit Esberitox bereits Versuche gemacht worden sind, die einen positiven Thorn-Test (29) ergaben, wollten wir die Wirksamkeit dieses unspezifischen Reiztherapeutikums

mit der DHA-Ausscheidung prüfen. Vier Personen erhielten eine intramuskuläre Injektion von 2 ccm Esberitox.

VP	1.Tag	2.Tag	Mittelwert	3.Tag Esberitox	σ
E	2588 γ	1861 γ	2225 γ	1573 γ	- 1
H	71o γ	1oo1 γ	856 γ	7o8 γ	ø
J	19oo γ	1354 γ	1627 γ	1622 γ	ø
X	366o γ	35o5 γ	3583 γ	2982 γ	>- 3

Hierbei überstieg in keinem Fall der Wert nach der Esberitox-Injektion die Ausgangswerte, so daß weitere Versuche nutzlos erschienen.

Da, wie bereits erwähnt, mit hypertonischen Lösungen eine Wirkung auf die ACTH-Ausschüttung erzielt wurde, versuchten wir festzustellen, ob mit hypertonischer Glucose-Lösung eine Erhöhung der DHA-Ausscheidung zu erreichen sei.

Zehn Personen erhielten eine einmalige Gabe von 2o ccm 50%iger Glucose i.v.

VP	1.Tag	2.Tag	Mittelwert	3.Tag Glu-cose	4.Tag	σ
SC	1112 γ	1512 γ	1312 γ	2311 γ		>+ 3
H	1255 γ	1122 γ	1189 γ	1879 γ		>+ 3
A	2598 γ	6o21 γ	431o γ	176o γ		>- 3
B	242o γ	2941 γ	2681 γ	21o2 γ		- 1
C	854 γ	126o γ	1o57 γ	676 γ		- 1
M	712 γ	328 γ	569 γ	71o γ	666 γ	ø
HA	552 γ	117o γ	752 γ	798 γ	534 γ	ø
W	717 γ	384 γ	536 γ	9o4 γ	5o6 γ	+ 2
Z	1999 γ	1761 γ	1563 γ	2oo5 γ	929 γ	ø
R		3635 γ	3168 γ	3426 γ	27oo γ	ø

Aus der Tabelle geht hervor, daß sich ein deutlicher, positiver Erfolg nur bei den ersten beiden Versuchspersonen und bei W. ergab. In allen anderen Fällen lag die Steigerung, wenn überhaupt eine vorhanden war, immer noch im Bereich der Streuungs- bzw. Fehlerbreite.

Diskussion

In der Anordnung, wie wir unsere Versuche durchführten, wurde kein eindeutiger Erfolg erzielt; das heißt, wir erreichten nur in wenigen Fällen eine Steigerung der Hormonproduktion, die über die Schwankungen der Ausgangswerte hinausging. Eine wirksame und für die Therapie geeignete Stimulierung müßte aber trotz dieser Schwankungen sichtbar werden. Der Ansatz zu einer solchen Stimulierung zeigte sich bei den Versuchen mit Pervitin in Form der intramuskulären Injektion von 15 mg. Daraus ergibt sich die Frage, ob bei einer weiteren Steigerung der Dosierung die Erhöhung der DHA-Ausscheidung - also die ACTH-Stimulierung nicht noch deutlicher werden könnte. Bei unseren Versuchen gingen wir in der Wahl der Dosierung von der Überlegung aus, daß die Mittel später eventuell zur Behandlung von endokrinen Störungen verwendet werden sollen. Eine stärkere Dosierung wäre jedoch in der Therapie auf die Dauer schlecht durchführbar, gerade im Falle des Pervitins, bei dem man mit der Entstehung einer Sucht rechnen muß. Bei den anderen zentralen Stimulantien ist diese Gefahr noch nicht so deutlich geworden, andererseits nicht ausgeschlossen. Abgesehen von diesen Überlegungen ist es noch fraglich, ob eine höhere Dosierung wirklich Erfolg hat, denn man muß berücksichtigen, daß wir uns durchaus im Bereich der Mengen bewegten, die auf anderen Gebieten wirksam sind: z.B. erzielt man einen Kreislaufeffekt mit 9-15 mg Pervitin und eine Leistungssteigerung mit 5-1o mg (4).

Die Vielfältigkeit der somatischen Wirkungen und die psychischen Veränderungen, die man beim Pervitin beobachtet hat - und die auch von unseren Versuchspersonen in unterschiedlicher Stärke angegeben wurden - führten zu der Annahme, daß eine Beeinflussung zentraler Steuerungsgebiete vorliegt.

Aus EEG-Untersuchungen geht tatsächlich eindeutig hervor, daß die Weckamine einen Angriffspunkt an der Hirnrinde haben (5), doch war es bisher nicht möglich, genaue Lokalisationsangaben zu machen. Ebenso sind die Deutungen, in welcher Weise die Rindenstimulation erfolgen könnte, bisher rein hypothetisch. Das gleiche gilt für Ritalin und Preludin; bei ihnen ist der sympathicomimetische Effekt geringer als bei den Weckaminen, die zentralerregende Wirkung dagegen ebenfalls durch EEG-Untersuchungen (33) und Therapieerfolge bei organischen Hirnerkrankungen (21) bestätigt worden. Ausgehend von dieser Tatsache einer Rindenstimulation durch Pervitin, Ritalin und Preludin kamen wir zu der Vorstellung, daß diese Mittel in gleicher Weise am Hypothalamus angreifen könnten. Unsere Versuchsergebnisse bestätigen diese Annahme nicht.

Es wäre denkbar, daß diese Pharmaka nicht direkt auf die vegetativen Zentren im Zwischenhirn einwirken, sondern vorwiegend auf die Hirnrinde. Es ist noch unklar, welcher Art die Impulse sind, die vom Cortex zum Hypothalamus gehen. Möglicherweise hat die Rinde einen hemmenden Einfluß auf manche Funktionen. So wird bei Ausfall im Stirnhirnbereich auf seelischem Gebiet eine Enthemmung beobachtet (8), bei Affen konnte man eine Hyperaktivität und in anderen Versuchen eine gesteigerte Nahrungsaufnahme feststellen (11). Vielleicht rufen solche zentralen Stimulantien auch gerade einen hemmenden Einfluß auf den Hypothalamus hervor.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Versuche von Hume, der nach Injektion von Reserpin, also einem zentralsedierenden Mittel, bei Hunden eine Zunahme der Hypophysenaktivität nachwies (17).

Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß wir diese Pharmaka nur an der Funktion einer einzigen peripheren Drüse geprüft haben. Daher können wir nur eine Aussage über den adrenocorticotropen Sektor der Hypophyse machen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß eine Sekretionsanregung der anderen glandotropen Hormone stattfindet. Hierzu wäre die Beobachtung von Toolyte (4) zu erwähnen, der nach Weckamingaben eine vorübergehende Schwellung der Brustdrüsen bei männlichen Patienten fand, die er mit einer erhöhten Östrogenproduktion erklärte. Es besteht also die Möglichkeit, daß man eine Aktivitätszunahme bei einer anderen peripheren Drüse findet.

Diese Überlegung gilt nicht für das Esberitox und die Glucose. Denn die Versuche von Schoger (29) mit Esberitox sollten gerade eine zunehmende ACTH-Produktion erwarten lassen. Er fand eine Verminderung der eosinophilen Leukozyten drei bis vier Stunden nach der Injektion. Die Abnahme der Eosinophilen (Thorntest 32) und ebenso der Lymphocyten wird im allgemeinen als ein indirekter Beweis für eine gesteigerte ACTH-Wirkung angesehen. Andererseits kann eine Eosinopenie durch viele Stoffe und durch verschiedene Vorgänge im Organismus hervorgerufen werden. Ihre Bedeutung als genauer Test der ACTH-Aktivität wird von mancher Seite angezweifelt und der Kontrolle durch die Hormonausscheidung mehr Bedeutung zugemessen (15). Trotz dieser Einschränkung ist es sehr gut möglich, daß der positive Thorn-Test auf eine stimulierende Wirkung des Esberitox im Hypophysen-NNR-System zurückzuführen ist, nur ist dies dann wahrscheinlich ein so kurzdauernder Stress, daß er sich bei unserer Hormonbestimmung, die die Ausscheidung von 24 Stunden erfaßt, nicht bemerkbar macht.

Zu den Versuchen mit hypertonischer Glucoselösung kamen wir auf Grund der bekannten Tatsache, daß die Adiuretinausschüttung des HHL durch Injektion von hypertonischen Lösungen verschiedener Stoffe (36, 37) vermehrt wird in Folge

der Erhöhung des osmotischen Druckes des Blutes. Dabei findet offenbar gleichzeitig eine verstärkte Produktion von ACTH statt, wie z.B. Nowell und Chester Jones (26) bei Hunden durch den Ascorbinsäureschwund der NNR nach Kochsalzinjektion nachgewiesen haben.

Dagegen sind unsere Ergebnisse mit der Glucose unterschiedlich ausgefallen; in einigen Fällen fand sich eine erhebliche, in anderen eine geringe Steigerung der DHA-Ausscheidung oder gar keine. Möglicherweise macht sich hier eine Gegenregulation bemerkbar. Durch den Traubenzucker wird ein hyperglykämischer Zustand hervorgerufen, der wahrscheinlich den Corticoidbedarf verändert. So besteht auch tatsächlich die Annahme, daß bei Nahrungsaufnahme die HVL-Sekretion zurückgeht und beim Fasten ansteigt (1). Man könnte sich also vorstellen, daß dieser periphere Einfluß auf die Corticoidproduktion die Stimulierung durch die hypertonische Lösung kompensiert.

Ferner ist sicher die Tatsache von Bedeutung, daß unsere Versuche nur an gesunden Menschen durchgeführt wurden. Es ist durchaus denkbar, daß Versuchspersonen mit einer primären Unterfunktion auf Mittel angesprochen hätten, die sich bei einer normalen Drüsenfunktion als wenig wirksam erwiesen haben. Der Organismus ist bestrebt, eine mittlere vegetative Lage aufrechtzuerhalten, wie Wilder im Ausgangswertgesetz annahm (4o). So zeigt sich z.B. der sympathicomimetische Effekt der Weckamine weitaus deutlicher bei erniedrigtem Sympathicotonus. Auch die Zellulartherapie und eine exogene Hormonzufuhr wirken in stärkerem Maße bei Unterfunktionszuständen als beim Gesunden.

Daß die Ausgangslage von Bedeutung ist, darauf weisen Tierversuche mit dem Benzedrin hin (8). Bei normalen Hunden hatte es keinen Einfluß auf die NNR-Aktivität, setzte man dagegen mit Benzedrin vorbehandelte Tiere Belastungssituationen aus, so war bei ihnen die Aktivierung des Hypophysen-NNR-Systems stärker als bei den Kontrolltieren.

In diesem Zusammenhang wäre noch zu erwähnen, daß einige Personen in unseren Versuchsreihen auffallenderweise eine starke Erniedrigung der DHA-Ausscheidung am 3. Tag zeigten; so beim Pervitin S. und M.; beim Preludin I.; und beim Ritalin war sogar bei den ersten vier Personen eine Abnahme von unterschiedlichem Ausmaß zu beobachten. Beim Esberitox sind keine besonders stark erniedrigten Werte vorgekommen, dagegen bei der Glucose bei drei Personen (A., B. und C.). Diese Ergebnisse sind sicher auf den Einfluß der Pharmaka zurückzuführen, nur ist der Wirkungsmechanismus nicht genau zu erfassen. Eventuell macht sich eben doch eine Stimulierung des Cortex in dem Sinne bemerkbar, wie wir es oben erwogen haben. Vielleicht sprechen diese Fälle aber auch dafür -wie unsere gesamten Ergebnisse-, daß die Ausgangslage, in der sich der gesunde Organismus bei Versuchsbeginn befindet und die sich natürlich schlecht beurteilen läßt, in hohem Maße ausschlaggebend für die Wirkung der Pharmaka ist.

Damit ergibt sich die Frage, ob es nicht erfolgversprechend wäre, diese Versuche an Patienten mit zentraler Insuffizienz zu wiederholen.

Im Anschluß an diese Überlegungen wäre noch die Möglichkeit zu bedenken, ob man nicht entsprechend der Ausgangslage in manchen Fällen einen besseren Erfolg erreichen könnte mit einem zentralen Stimulans in anderen mit einem zentralen Sedativum, je nachdem, ob die endokrine Störung mit einer Depression oder mit einer Übererregung einhergeht.

Zusammenfassung

Es wurde versucht, eine Stimulierung des diencephalo-hypophysären Systems mit zentralen Stimulantien, einem unspezifischen Reiztherapeutikum und hypertonischer Lösung zu erreichen. Bei der Verwendung gesunder Versuchspersonen konnte damit keine eindeutige Wirkung erzielt werden.

Es wurde diskutiert, wie diese zum Teil widersprechenden Ergebnisse zu erklären sind und welche anderen Therapiemöglichkeiten eventuell in Frage kommen.

Literaturübersicht

1	Bahner,F.	4.Symp.d.deutsch.Ges.f.Endokrin. Berlin			1956
2	Bargmann, W.	Endokrinologie	32	1	1954
3	Bargmann, W.	Pathophysiol.Dienc.Symp.Intern. Milano			1956
4	Bonnhoff,G. und H.Lewrenz	Über Weckamine Springer Verlag			1954
5.	v.Brücke,F.	Klin.Wochenschrift	37	567	1959
6	Dörner,G. und W.Hohlweg	Endokrinologie	36	4o	1958
7	Elert,R.	"Hypophyse" in Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie d.Weibes Urban u. Schwarzenberg			1953
8	Endröczi,E. u. K. Lissak	Endokrinologie	3o	31o	1953
9	Fazekas, I.Gy.	Endokrinologie	31	156	1954
1o	Fazekas, I.Gy.	Endokrinologie	32	289	1955
11	Gottschick,J.	Die Leistungen d. Nervensystems VEB Gustav Fischer Verlag			1955
12	Guillemin,R.	Endokrinologie	34	193	1957
13	Harris,G.W.	Arch.f.Gynäkologie	183	35	1953
14	Heni,F. u. H.Mast	4.Symp.d.deutsch.Ges.f.Endokrin. Berlin			1956
15	Heni,F.u.H.Mast	Endokrinologie	36	3o4	1958
16	Hohlweg,W.	Klin.Wochenschrift	13	92	1934
17	Hume,D.M.	Pathophysiol.Dienc.Symp.Intern. Milano			1956
18	Kaufmann,C.	Klin.Wochenschrift	12	1557	1933
19	Knüchel,F. u. W.Kuhn	Die Medizinische	16	587	1955
2o	Labhart,A.	Klinik d.inneren Sekretion Berlin Göttingen Heidelberg			1959
21	Lennatz,H. u. G.Maaß	Die Medizinische	31/32	1o86	1955

22	Maaß,G.	Inaug.Diss. Freiburg			1955
23	Martini,L.	Pathophysiol.Dienc.Symp.Intern. Milano			1956
24	v.Massenbach,W. u.H.A.Heinsen	Zbl. f. Gynäkologie	6	54o	1948
25	du Mesnil de Rochemont,	R.Lehrbuch d.Strahlenheil-kunde Ferd.Enke Verlag			1958
26	Nowell,N.W. u. Chester Jones	Pathophysiol.Dienc.Symp.Intern. Milano			1956
27	Rein,H. u. M.Schneider	Physiologie d. Menschen Springer Verlag			1956
28	Schmetkamp,A.	Inaug.Diss. Freiburg			1957
29	Schoger, G.A.	Die Med.Welt	5	267	196o
3o	Schreiber,V.	Endokrinologie	33	259	1956
31	Spatz,H.	Pathophysiol.Dienc.Symp.Intern. Milano			1956
32	Thorn,G.W., P.H.Forsham, F.T.Garnet Prunty, A.Gorman Hills	J.amer.med.Assoc.	137	1oo5	1948
33	Timo-Iaria,C. u. G.Werner	nach Ber.Physiol. u.Pharmak.		2o1	1958
34	Tonutti,E.	Vitamine u. Hormone	5	1o9	1944
35	Tonutti,E.	Mündliche Mitteilungen			
36	Verney,E.B.	The Lancet		739/781	1946 II
37	Verney,E.B.	Proc.of the royal Soc. B	135	25	1947/48
38	Waigand,D.	Inaug.Diss. Freiburg			1956
39	Westmann,A.	Die neurohormonale Steuerung d. Hypoph.-Zwischenh.-systems u. ihre Störungen in:Seitz-Amreich Biol.u.Path.d.Weibes Urban & Schwarzenb.			1953
4o	Wilder,J.	Klin.Wochenschrift	41	1889	1931
41	Wislocki,G.B. und L.S.King	The Amer.J.of Anatomy	58	421	1936

L e b e n s l a u f

Personalien: Christa Jungnitsch, geboren 7.1.1937 in Hamburg, Tochter des kaufmännischen Angestellten Max Jungnitsch und seiner Ehefrau Gertrud geb. Schwerdtfeger.

Schulbildung: Herbst 1943 bis Ostern 1947 Volksschule
Ostern 1947 bis Ostern 1955 Oberschule in Hamburg
Ostern 1955 Reifeprüfung in der O.f.M.Altona Allee.

April bis Oktober 1955 hauswirtschaftliche Tätigkeit.

Studium: WS 1955/56 Universität Hamburg
Germanistik und Geschichte.
Ab SS 1956 Studium der Medizin in
Innsbruck (SS 1956)
Hamburg (WS 1956/57 bis SS 1958)

Physikum: Oktober 1958 an der Universität Hamburg.

Klinische Semester:
Hamburg (WS 1958/59)
Tübingen (SS 1959, WS 1959/6o)
Dort übernahm ich an der Universitäts-Frauenklinik eine Dissertationsarbeit.
Hamburg (SS 196o bis SS 1961)

Staatsexamen: November 1961 an der Universität Hamburg.

Nach beendigtem Staatsexamen habe ich eine Medizinal-assistentenstelle am St. Josefs-Hospital in Eslohe angenommen.